

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.10.012

文章编号: 1005-8982(2017)10-0062-04

综述

硒结合蛋白 1 抗肿瘤作用研究进展*

曾谷清, 谭杏, 廖力

(南华大学护理学院, 湖南, 衡阳 421001)

摘要: 硒结合蛋白 1 是一种含硒蛋白质, 它与硒共价结合, 参与了晚期高尔基体内蛋白质的转运。大量研究表明硒结合蛋白 1 是一种新型的抗肿瘤物质, 与肿瘤细胞的增殖、分化和凋亡等密切相关。本文旨在探讨硒结合蛋白 1 与肿瘤的发生与发展、分化程度、增殖、凋亡、转移、化疗敏感性和预后的关系, 以期为肿瘤的早期诊断与个体化治疗提供指导, 改善肿瘤患者的预后。

关键词: 硒结合蛋白 1; 抗肿瘤; 细胞增殖; 化疗敏感性; 预后

中图分类号: R73

文献标识码: A

Research progress on antitumor effect of selenium binding protein 1*

Gu-qing Zeng, Xing Tan, Li Liao

(School of Nursing, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: Selenium binding protein 1 (SBP1) is a member of selenoprotein family, has been shown to covalently bind selenium and participate in the transportation of proteins in Golgi body. Many studies showed that SBP1 is a novel tumor suppressor protein closely related to tumor cell proliferation, differentiation and apoptosis. The aim of this paper is to investigate the correlations between selenium binding protein 1 and tumor occurrence, development, differentiation, proliferation, apoptosis, metastasis, chemotherapy sensitivity and prognosis, so as to provide a scientific guidance for early diagnosis and individualized therapy of tumors, improve the prognosis of tumor patients.

Keywords: selenium binding protein 1; antitumor; cell proliferation; chemotherapy sensitivity; prognosis

恶性肿瘤是全球的主要死亡原因之一。恶性肿瘤的死亡率在中国居第 2 位, 每年有 282 万新发病例, 并有 196 万人死于恶性肿瘤, 占中国总死亡人数的 1/5 和世界恶性肿瘤总死亡人数的 1/4^[1]。

硒是人体必需的微量元素之一, 具有抗氧化、抗炎和抗肿瘤等作用^[2-4]。研究发现癌症的死亡率与血硒的含量呈反比, 补充硒能够有效地降低肺癌、膀胱癌等的死亡率。硒不仅能使癌细胞阻滞在 G₀~G₁ 期, 抑制癌细胞生长, 还可抑制癌细胞迁移, 阻止肿瘤微血管生成^[5]。硒的抗肿瘤活性是通过含硒蛋白质实现的, 硒结合蛋白 1 (selenium binding protein

1, 简称 SBP1, 也称之为 SELENBP1, hSP56) 是一种含硒蛋白质, 它与硒共价结合, 介导硒的胞内运输^[6]。ZHANG^[7]发现只有在 SBP1 高表达的情况下, 补充硒才能发挥硒抑制细胞增殖的作用。

1 SBP1 的结构与功能

SBP1 是含硒蛋白质的家族成员之一, 位于染色体 1q21-22, 其 mRNA 序列 (Gene bank 座位号: NM_003944) 由 1 668 个核苷酸组成, 编码 472 个氨基酸^[8], 分子量大约 56KDa。因人类 SBP 蛋白和老鼠 SP56 基因为同系物, 因此 SBP1 蛋白又称为 hSP56。

收稿日期: 2016-12-25

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81470130; 81272959); 南华大学博士科研启动基金 (No: 2013XQD33); 南华大学研究生科研创新项目 (No: 2016XCX41)

[通信作者] 廖力, E-mail: 254251558@qq.com, Tel: 0734-8281809

SBP1 参与了晚期高尔基体内蛋白质的转运,具有抑制细胞生长增殖的作用。SBP1 可通过调节肿瘤微环境的氧化还原来发挥抗肿瘤作用,在氧化应激状态下 SBP1 表达量升高,促使细胞凋亡。SBP1 亦可通过阻止过氧化物对提高 P53 和 Cox-2 的表达影响 DNA、RNA 和一些蛋白质的合成,提高细胞凋亡和遏制肿瘤细胞的生长。抑制 SBP1 的表达可大大提高谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase 1, GPX1) 的活性并下调缺氧诱导因子 -1 α (HIF-1 α) 的表达,从而促进肿瘤的进展^[9]。SBP1 在恶性肿瘤中低表达,肿瘤微环境中的 GPX1 被激活,严重削弱了氧化应激反应,导致肿瘤细胞持续增殖甚至发生转移。此外,SBP1 可作为去泛素化酶 1 的重要底物,在泛素化通路调节中发挥重要作用,如参与肿瘤细胞的周期调控、信号通路的调节等,从而发挥抗肿瘤作用。

2 SBP1 表达下调促进肿瘤的发生与发展

已有研究表明,在胃肠上皮平滑肌、曲细精管、甲状腺滤泡细胞、乳腺小叶细胞和支气管上皮细胞中,SBP1 的表达水平均较高^[10-13],而在癌组织中其表达水平低于相应正常组织^[14],这提示 SBP1 表达下调与许多器官肿瘤的发生与发展关系密切。李晓等发现 SBP1 在大肠正常组织、大肠腺瘤、大肠癌中的表达呈下降趋势,这表明 SBP1 表达下调可能促进了大肠肿瘤的进展^[9]。本研究小组采用定量蛋白质组学技术开展了支气管上皮癌变各阶段组织的比较蛋白质组学研究,发现 SBP1 在正常支气管上皮、鳞状化生、不典型增生、原位癌和浸润性肺鳞癌组织中的表达水平逐步降低,提示 SBP1 表达下调与肺鳞癌的发生、发展密切相关^[15]。经免疫组织化学染色和 ROC 曲线分析,结果发现检测 SBP1 的表达水平有利于区分正常支气管上皮、癌前病变和肺鳞癌组织^[16]。CHEN 等^[17]研究发现 T₂~T₄ 期的肺腺癌与 T₁ 期肺腺癌相比,SBP1 蛋白和 mRNA 水平均降低,即 SBP1 的表达水平与肺腺癌的临床分期呈负相关。此外,SBP1 在胃的良性病变和癌前病变组织中表达丰富,而在胃癌组织中表达下调,并且其表达水平与胃癌的临床分期相关,在 II 期胃癌中的表达水平高于 III 期胃癌中的表达水平,这表明 SBP1 表达下调可能促进了胃癌的进展^[18]。上述研究表明 SBP1 在正常组织中表达丰富,而在癌变进程中逐渐下调,提示 SBP1 表达下调可促进肿瘤的发生与发展。

3 SBP1 的表达水平与肿瘤的分化程度呈正相关

采用 siRNA 下调大肠癌细胞中 SBP1 的表达,可致上皮细胞分化标志物癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 表达减少,表明 SBP1 可能在大肠癌分化过程中发挥了重要作用^[19]。在肺腺癌组织中,与中分化及高分化的肺腺癌组织相比,低分化的肺腺癌组织中 SBP1 表达降低,即 SBP1 的表达水平与肺腺癌的分化程度呈正相关^[17]。SBP1 mRNA 在低分化的大肠癌组织中相对表达量低于高分化组织,随着大肠癌分化程度的降低,SBP1 mRNA 相对表达量逐步下降,SBP1 的表达水平与大肠癌组织的分化程度呈正相关^[15,20]。上述研究结果均表明 SBP1 在肿瘤细胞分化过程中可能发挥了重要作用,SBP1 的表达水平与肿瘤的分化程度呈正相关。

4 SBP1 的表达水平与肿瘤细胞增殖和凋亡的关系

在肺腺癌的研究中发现 SBP1 与肺腺癌组织中增殖特异性标记物 Ki-67 之间存在负相关,提示 SBP1 表达下调可促进肺腺癌细胞增殖^[17]。在人结肠癌细胞中,采用去甲基化药物 5-氮杂-2'-脱氧胞苷使 SBP1 启动子去甲基化,增强 SBP1 启动子的活性,增加了 SBP1 mRNA 和蛋白质的表达水平;在低 H₂O₂ 条件下,SBP1 过表达可增强结肠癌细胞对 H₂O₂ 诱导的生长抑制作用,增加 H₂O₂ 诱导的细胞凋亡;且 SBP1 过表达可抑制人结肠癌细胞裸鼠移植瘤的生长^[21]。在低氧的环境下,SBP1 高表达可减少 HIF-1 α 的表达水平。SBP1 低表达可能通过调控 HIF-1 α 的表达水平,从而调节肿瘤细胞适应低氧微环境,促进肿瘤细胞增殖。JEONG 等^[22]的研究显示 SBP1 高表达能抑制前列腺癌细胞的停泊依赖性和停泊非依赖性生长,并可抑制裸鼠移植瘤的生长。SBP1 与细胞凋亡关键酶 Caspase-3 在乳腺癌组织中的表达呈正相关,在乳腺癌中 SBP1 表达下调,促使癌细胞凋亡减少^[23]。ZENG 等^[16]用 siRNA 技术沉默人支气管上皮细胞 16HBE 中 SBP1 的表达,细胞经 1 μ mol/L BP 处理 18 周后,发现 SBP1 表达下调的 16HBE 细胞与对照细胞相比,细胞的生长速度增快,G₀/G₁ 期细胞的百分率降低,而 S 期细胞的百分率则明显升高,细胞凋亡减少。由此可见,SBP1 高表达可抑制肿瘤细胞增殖、促进细胞凋亡,而 SBP1 低表达则促进肿瘤细胞增殖、抑制细胞凋亡,即 SBP1

的表达水平与肿瘤细胞增殖呈负相关、而与细胞凋亡正相关。

5 SBP1 表达下调促进肿瘤转移

研究发现在肺癌和前列腺癌等肿瘤中,SBP1 的表达水平与肿瘤是否发生远处转移相关^[17,22]。为探讨 SBP1 对肝癌侵袭和转移的作用,HUANG 等^[24]发现血管浸润组的 SBP1 呈低表达,且 GPX1 的活性相对较高,特别是有大血管入侵的肝癌患者与非血管浸润组相比差异有统计学意义。有研究者认为减少 SBP1 的表达量可以促进肝癌的侵袭和转移,并通过增强 GPX1 活性抑制 SBP1 mRNA 和 SBP1 启动子的表达,从而抑制 SBP1 的转录和下调 HIF-1 α ,导致肝癌患者预后不良。XIA 等^[25]研究表明 SBP1 在有淋巴结转移的胃癌组织中的表达水平低于无淋巴结转移的胃癌组织,说明 SBP1 表达下调与胃癌的淋巴结转移相关。因此,在肺癌、结肠癌、前列腺癌、肝癌和胃癌等多种肿瘤中,SBP1 表达下调可促进肿瘤的转移。

6 SBP1 高表达可增强肿瘤的化疗敏感性

已有学者对 SBP1 的表达水平与肿瘤化疗敏感性的关系进行了大量研究。在食管腺癌中,提高 SBP1 的表达水平可增强顺铂介导的细胞毒性,提高食管腺癌 Flo-1 细胞对化疗药物的敏感性,肿瘤组织中 SBP1 的表达水平与化疗疗效呈正相关^[26]。在胃癌研究中发现下调 SBP1 表达可增强癌细胞的增殖和迁移作用,减少顺铂诱导的细胞凋亡^[27]。LEE 等^[28]采用 3D 多细胞球样体(multicellular spheroid, MCS) DLD-1 结肠癌细胞模型和 2D 单层细胞为研究对象,发现 DLD-1 结肠癌细胞经氟尿嘧啶处理后,SBP1 的表达水平减少,SBP1 是结肠癌氟尿嘧啶放疗抵抗的一个潜在标志物。此外,提高 SBP1 表达水平和降低 GPX1 活性还可以提高肿瘤细胞对化疗的敏感性^[24,29]。因此,通过增加 SBP1 的表达来提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性可能成为治疗肿瘤的一种新策略。

7 SBP1 与肿瘤预后的关系

研究表明,SBP1 的表达水平与多种肿瘤的预后呈正相关,即肿瘤组织中 SBP1 的表达量越低,患者的预后越差。YUN 等^[30]研究发现,SBP1 mRNA 在肾癌组织中的表达水平低于相应的正常肾组织,SBP1

具有肿瘤抑制作用且可作为肾癌病人独立的预后因子,SBP1 的表达水平与肾癌的预后呈正相关。通过对肝癌的组织芯片研究发现,肝癌组织中 SBP1 表达越低,患者的复发率越高,生存期越短,SBP1 可作为肝癌患者预后的独立危险因素^[7]。在对 126 例胃癌病例的研究中发现,SBP1 高表达患者的中位生存时间为(38.2 \pm 1.10)个月,高于 SBP1 低表达患者的中位生存时间(28.7 \pm 1.43)个月,SBP1 高表达的患者其 3 年生存率达 77.8%,远高于 SBP1 低表达患者的 3 年生存率(25.9%),经 Cox 回归分析发现,SBP1 表达水平是胃癌独立的预后因素^[25]。SBP1 在乳腺癌组织中的表达较相应正常乳腺组织下调;ER 阳性的乳腺癌患者,乳腺癌临床分期越高则 SBP1 表达越低,SBP1 低表达与预后不良密切相关;研究发现雌激素可调节 SBP1 的表达水平,只有在 SBP1 高表达的情况下补硒治疗才能抑制细胞增殖,SBP1 的表达水平是预测乳腺癌患者预后和补硒疗效的重要标志物^[31]。SBP1 表达下调是大肠癌晚期的一个频发事件并与大肠癌预后不良密切相关,SBP1 低表达与肺癌患者生存不良亦相关^[7]。尽管 SBP1 低表达的肿瘤患者其临床预后不良已在多种肿瘤中得到了证实,但 SBP1 表达下调致肿瘤预后不良的分子机制还有待于进一步研究。

8 小结

SBP1 是参与肿瘤发生、发展、分化、增殖、转移等进程的一种重要含硒蛋白质,且与肿瘤的化疗敏感性和预后密切相关。目前肿瘤组织中 SBP1 表达下调的原因和 SBP1 抗肿瘤的分子机制还有待阐明,随着科学研究的不断深入,对 SBP1 生物学功能的进一步了解,将有助于理解 SBP1 抑瘤的分子新机制,SBP1 亦有望成为抗肿瘤治疗的新靶点。

参 考 文 献:

- [1] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] DE R V, ERKEKOGLU P, FORESTIER A, et al. Low doses of selenium specifically stimulate the repair of oxidative DNA damage in LNCaP prostate cancer cells[J]. Free Radic Res, 2012, 46(2): 105-116.
- [3] HUGHES D J, DUARTE S T, HYBSIER S, et al. Prediagnostic selenium status and hepatobiliary cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort[J]. Am J Clin Nutr, 2016, 104(2): 406.

- [4] PAPP L V, LU J, HOLMGREN A, et al. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9(7): 775-806.
- [5] CHEN Y C, PRABHU K S, MASTRO A M. Is selenium a potential treatment for cancer metastasis[J]. *Nutrients*, 2013, 5(4): 1149-1168.
- [6] PORAT A, SAGIV Y, ELAZAR Z. A 56-kDa selenium-binding protein participates in intra-Golgi protein transport [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(19): 14457-14465.
- [7] ZHANG S, LI F, YOUNES M, et al. Reduced selenium-binding protein 1 in breast cancer correlates with poor survival and resistance to the anti-proliferative effects of selenium[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63702.
- [8] CHANG P W, TSUI S K, LIEW C, et al. Isolation, characterization, and chromosomal mapping of a novel cDNA clone encoding human selenium binding protein[J]. *J Cell Biochem*, 1997, 64(2): 217-224.
- [9] HUANG C, DING G, GU C, et al. Decreased selenium-binding protein 1 enhances glutathione peroxidase 1 activity and down-regulates HIF-1 α to promote hepatocellular carcinoma invasiveness[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(11): 3042-3053.
- [10] ZHANG J, ZHAN N, DONG W G. Altered expression of selenium-binding protein 1 in gastric carcinoma and precursor lesions[J]. *Med Oncol*, 2011, 28(4): 951-957.
- [11] BROWN L M, HELMKE S M, HUNSUCKER S W, et al. Quantitative and qualitative differences in protein expression between papillary thyroid carcinoma and normal thyroid tissue [J]. *Mol Carcinog*, 2006, 45(8): 613-626.
- [12] ZHANG S, LI F, YOUNES M, et al.Reduced selenium-binding protein 1 in breast cancer correlates with poor survival and resistance to the anti-proliferative effects of selenium [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63702.
- [13] ZENG G Q, ZHANG P F, DENG X, et al. Identification of candidate biomarkers for early detection of human lung squamous cell cancer by quantitative proteomics[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2012, 11(6): M111.013946.
- [14] TAN X, LIAO L, WAN YP, et al.Downregulation of selenium-binding protein 1 is associated with poor prognosis in lung squamous cell carcinoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 1-8.
- [15] 李晓, 孙自勤, 魏志, 等. SBP1 在大肠癌中的表达及临床病理相关性分析[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2012, 21(2): 140-143.
- [16] ZENG G Q, YI H, ZHANG P F, et al. The function and significance of SELENBP1 downregulation in human bronchial epithelial carcinogenic process[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71865.
- [17] CHEN G, WANG H, MILLER C T, et al. Reduced selenium-binding protein 1 expression is associated with poor outcome in lung adenocarcinomas[J]. *J Pathol*, 2004, 202(3): 321-329.
- [18] ZHANG J, ZHAN N, DONG W G. Altered expression of selenium-binding protein 1 in gastric carcinoma and precursor lesions[J]. *Med Oncol*, 2011, 28(4): 951-957.
- [19] LI T, YANG W, LI M, et al. Expression of selenium-binding protein 1 characterizes intestinal cell maturation and predicts survival for patients with colorectal cancer[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2008, 52(11): 1289-1299.
- [20] WANG N, CHEN Y, YANG X, et al.Selenium-binding protein 1 is associated with the degree of colorectal cancer differentiation and is regulated by histone modification[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(6): 2506-2514.
- [21] POHL N M, TONG C, FANG W, et al.Transcriptional regulation and biological functions of selenium-binding protein 1 in colorectal cancer in vitro and in nude mouse xenografts[J]. *PLoS One*, 2009, 4(11): e7774.
- [22] JEONG J Y, ZHOU J R, GAO C, et al. Human selenium binding protein-1 (hSP56) is a negative regulator of HIF-1 α and suppresses the malignant characteristics of prostate cancer cells[J]. *BMB Rep*, 2014, 47(7): 411-416.
- [23] 伍思琪, 张玉英, 谭亮, 等. SBP1 和 Caspase-3 在人乳腺癌组织中的表达及意义[J]. *解剖学研究*, 2014, 36(1): 39-42.
- [24] HUANG C, DING G, GU C, et al. Decreased selenium-binding protein 1 enhances glutathione peroxidase 1 activity and down-regulates HIF-1 to promote hepatocellular carcinoma invasiveness[J]. *Clinical Cancer Research*, 2012, 18(11): 3042-3053.
- [25] XIA Y J, MA Y Y, HE X J, et al. Suppression of selenium-binding protein 1 in gastric cancer is associated with poor survival[J]. *Hum Pathol*, 2011, 42(11): 1620-1628.
- [26] SILVERS A L, LIN L, BASS A J, et al. Decreased selenium-binding protein 1 in esophageal adenocarcinoma results from posttranscriptional and epigenetic regulation and affects chemosensitivity[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(7): 2009-2021.
- [27] ZHANG C, XU W, PAN W, et al. Selenium-binding protein 1 may decrease gastric cellular proliferation and migration [J]. *International Journal of Oncology*, 2013, 42(5): 1620-1629.
- [28] LEE S H, NAM J K, PARK J K, et al. Differential protein expression and novel biomarkers related to 5-FU resistance in a 3D colorectal adenocarcinoma model[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(4): 1427-1434.
- [29] CAO S, DURRANI F A, RUSTUM Y M. Selective modulation of the therapeutic efficacy of anticancer drugs by selenium containing compounds against human tumor xenografts[J]. *Clinical Cancer Research*, 2004, (7): 2561-2569.
- [30] YUN S H, GEUN T L, YE H K, et al. Decreased selenium-binding protein 1 mRNA expression is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2014(12): 288.
- [31] ZHANG S, LI F, YOUNES M, et al. Reduced Selenium-binding protein 1 in breast cancer correlates with poor survival and resistance to the anti-proliferative effects of selenium[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63702.

(张西倩 编辑)